

PCT/JP2004/010758

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

22.7.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月25日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-201549  
[ST. 10/C]: [JP2003-201549]

REC'D 10 SEP 2004

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

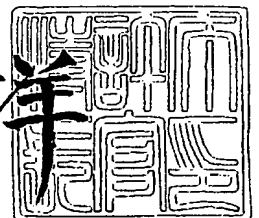
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月26日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特2004-3076353

**【書類名】** 特許願

**【整理番号】** H15-149AK7

**【提出日】** 平成15年 7月25日

**【あて先】** 特許庁長官殿

**【国際特許分類】** A61K 31/52 AAK  
A61P 25/24

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内

**【氏名】** 加瀬 廣

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 小林 実

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 塩崎 静男

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内

**【氏名】** 森 明久

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内

**【氏名】** 妹尾 直樹

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 松田 譲

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

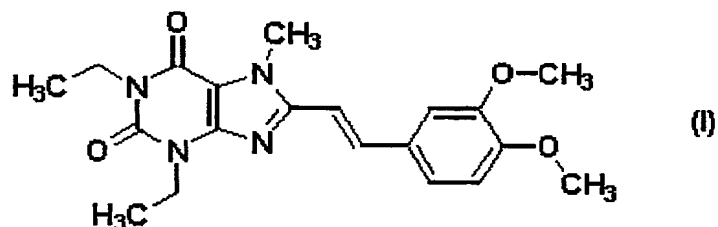
【書類名】 明細書

【発明の名称】 医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a)式 (I)

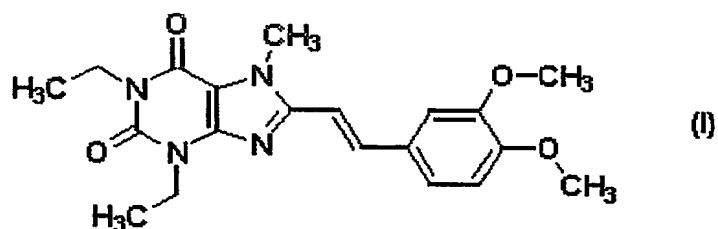
【化 1】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗うつ薬とを含有する医薬組成物。

【請求項 2】 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式 (I)

【化 2】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 3】 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤またはセロトニン<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) アンタゴニストである請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 5】 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキシピンまたは塩酸デシプラミンである請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 7】 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 9】 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 11】 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 13】 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である請求項 1 また

は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 15】 ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

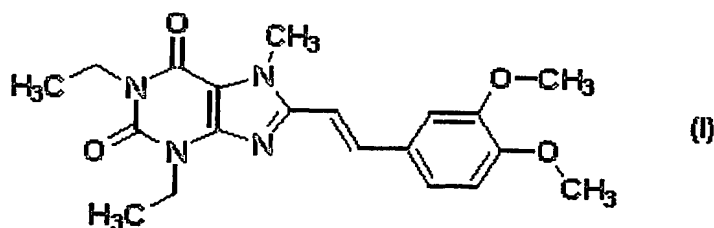
【請求項 17】 モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】 抗うつ薬が 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストである請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 19】 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求項 18 記載の医薬組成物。

【請求項 20】 (a) 式 (I)

【化 3】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗うつ薬とを含有する同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

【請求項 21】 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストである請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 22】 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 23】 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン

、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキシピンまたは塩酸デシプラミンである請求項 22 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 24】 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 25】 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである請求項 24 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 26】 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 27】 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求項 26 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 28】 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 29】 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである請求項 28 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 30】 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 31】 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである請求項 30 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 32】 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 33】 ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである請求項 32 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 34】 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

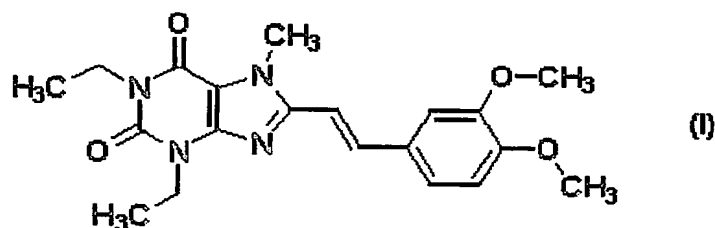
【請求項 35】 モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである請求項 34 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 36】 抗うつ薬が 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストである請求項 20 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 37】 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求項 36 記載のうつ病の治療剤。

【請求項 38】 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式 (I)

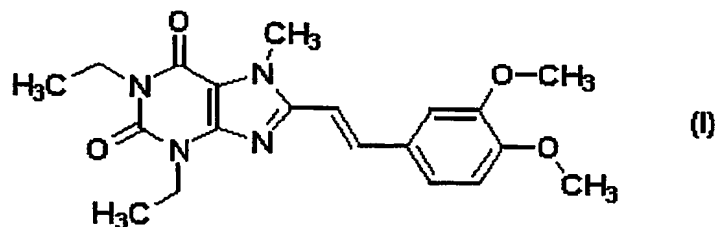
【化 4】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 39】 (a) 式 (I)

【化 5】

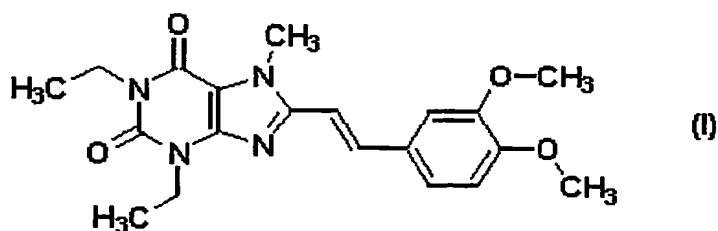


で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) 抗うつ薬を含有する第 2 成分を有することを特徴とするキット。

【請求項 40】 (a) 式 (I)



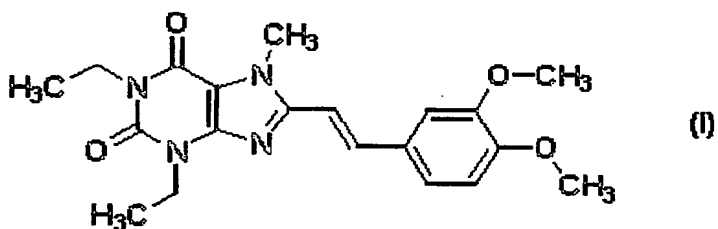
## 【化 6】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) 抗うつ薬を含有する第 2 成分を有することを特徴とするうつ病治療用キット。

【請求項 4 1】 (a) 式 (I)

## 【化 7】



で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩および (b) 抗うつ薬を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

【請求項 4 2】 (a) アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩と (b) モノアミノオキシダーゼ阻害剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 4 3】 モノアミノオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4 4】 モノアミノオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはそ

の薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 45】 (a) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩と (b) モノアミノキシダーゼ阻害剤とを含有する同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

【請求項 46】 (a) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) モノアミノキシダーゼ阻害剤を含有する第 2 成分を有することを特徴とするキット。

【請求項 47】 (a) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) モノアミノキシダーゼ阻害剤を含有する第 2 成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

【請求項 48】 (a) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩および (b) モノアミノキシダーゼ阻害剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗剤と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等に関する。

【0002】


【従来の技術】

従来、(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩はアデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を示し、うつ病等の治療剤として有用であることが知られている（特許文献 1 参照）。

【0003】

また、アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する非キサンチン誘導体と抗うつ薬を含有する医薬組成物が知られている（特許文献 2 参照）。

一方、うつ病の治療において三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再



取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等の投与またはそれらの併用投与がなされている。しかし、これらの投与においては、例えば自律神経系副作用、心毒性、消化器系副作用（悪心、吐気、食欲不振、軟便、下痢等）、性機能障害、離脱症候群、錐体外路系障害、セロトニン症候群、体重減少、不安焦燥、高齢者における不適合症候群、閉尿、排尿困難、発疹、頭痛、動悸等の副作用が医療上の問題となっている〔ファルマシア, 38, 737-742, (2001)〕。また、うつ病の治療においてモノアミンオキシダーゼ阻害剤投与がなされている。しかし、ここでも例えば重篤な肝障害、血圧上昇等の副作用が医療上の問題となっている〔ファルマシア, 38, 737-742 (2001)〕。

**【0004】****【特許文献1】**

特許第2928386号公報

**【0005】****【特許文献2】**

国際公開第03/022283号パンフレット

**【0006】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等を提供することにある。

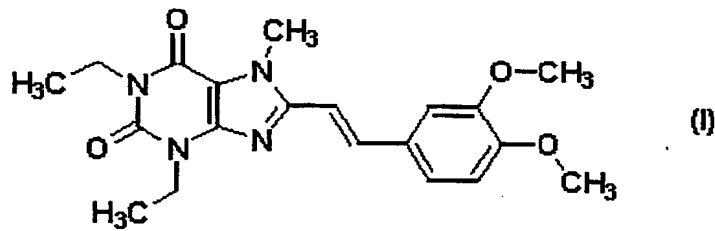
**【0007】****【課題を解決するための手段】**

本発明は、以下の(1)～(99)に関する。

(1) (a)式(I)

**【0008】**

【化8】



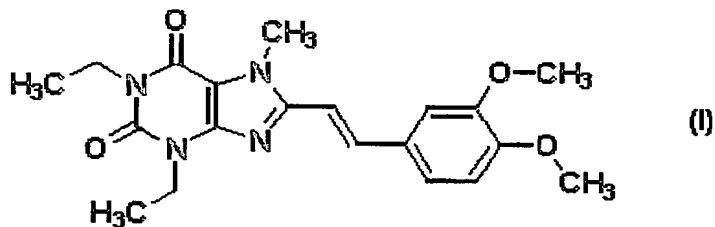
【0009】

で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有する医薬組成物。

(2) 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式 (I)

【0010】

【化9】




【0011】

で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(3) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤またはセロトニン2 (5-HT<sub>2</sub>) アンタゴニストである上記 (1) または (2) 記載の医薬組成物。

【0012】

(4) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記 (1) または (2) 記載の医薬



組成物。

(5) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(4)記載の医薬組成物。

【0013】

(6) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(7) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(6)記載の医薬組成物。

(8) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

【0014】

(9) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(8)記載の医薬組成物。

(10) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

【0015】

(11) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである上記(10)記載の医薬組成物。

(12) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

【0016】

(13) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(12)記載の医薬組成物。

(14) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

【0017】

(15) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(14)記載の医薬組成物。

(16) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(17) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである上記(16)記載の医薬組成物。

【0018】

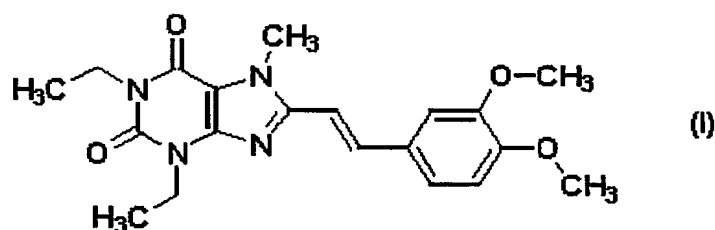
(18) 抗うつ薬が5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(19) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(18)記載の医薬組成物。

(20) (a)式(I)

【0019】

【化10】



【0020】

で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有する同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

(21) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシ

ダーゼ阻害剤または5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(20)記載のうつ病の治療剤。

#### 【0021】

(22) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(23) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(22)記載のうつ病の治療剤。

#### 【0022】

(24) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(25) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(24)記載のうつ病の治療剤。

(26) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

#### 【0023】

(27) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(26)記載のうつ病の治療剤。

(28) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

#### 【0024】

(29) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである上記(28)記載のうつ病の治療剤。

(30) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である

上記(20)記載のうつ病の治療剤。

【0025】

(31) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシブラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(30)記載のうつ病の治療剤。

(32) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

【0026】

(33) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(32)記載のうつ病の治療剤。

(34) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(35) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである上記(34)記載のうつ病の治療剤。

【0027】

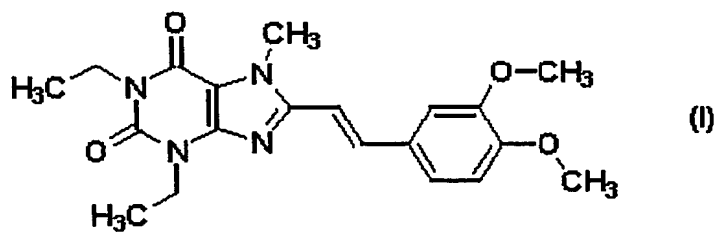
(36) 抗うつ薬が5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(37) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(36)記載のうつ病の治療剤。

(38) 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

【0028】

【化11】



【0029】



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(39) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0030】

(40) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(41) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(40)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0031】

(42) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(43) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(42)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0032】

(44) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-

1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(45) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(44)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0033】

(46) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(47) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである上記(46)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0034】

(48) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(49) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシبران、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(48)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0035】

(50) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(51) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(50)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒ

ドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

【0036】

(52) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(53) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである上記(52)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

【0037】

(54) 抗うつ薬が5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

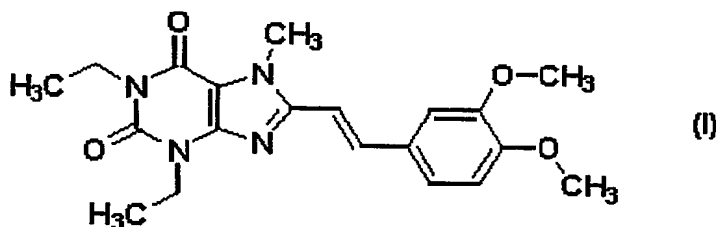
(55) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(54)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

【0038】

(56) (a)式(I)

【0039】

【化12】



【0040】

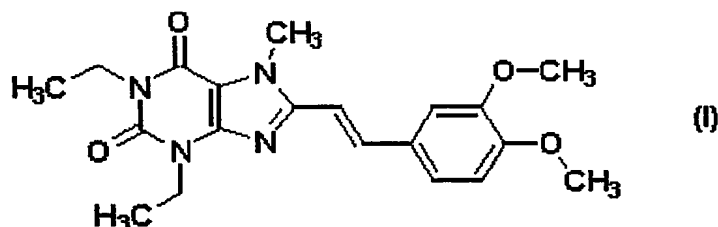
で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1

成分と (b) 抗うつ薬を含有する第 2 成分を有することを特徴とするキット。

(57) (a) 式 (I)

【0041】

【化 13】



【0042】

で表される (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) 抗うつ薬を含有する第 2 成分を有することを特徴とするうつ病治療用キット。

(58) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または 5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストである上記 (56) または (57) 記載のキット。

【0043】

(59) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記 (56) または (57) 記載のキット。

(60) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキシピンまたは塩酸デシプラミンである上記 (59) 記載のキット。

【0044】

(61) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記 (56) または (57) 記載のキット。

(62) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(61)記載のキット。

(63) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

【0045】

(64) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(63)記載のキット。

(65) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

【0046】

(66) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである上記(65)記載のキット。

(67) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

【0047】

(68) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシブラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(67)記載のキット。

(69) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

【0048】

(70) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(69)記載のキット。

(71) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(72) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミ

ドである上記(71)記載のキット。

【0049】

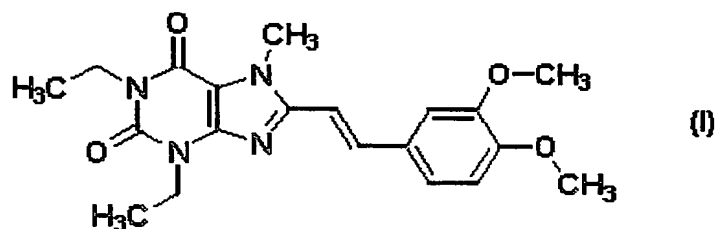
(73) 抗うつ薬が5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(56)または(57)記載のキット。

(74) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(73)記載のキット。

(75) (a)式(I)

【0050】

【化14】



【0051】

で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩および(b)抗うつ薬を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

(76) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(75)記載のうつ病の治療方法。

【0052】

(77) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(78) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラ

ミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキシピンまたは塩酸デシプラミンである上記(77)記載のうつ病の治療方法。

#### 【0053】

(79) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(80) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチブチリンである上記(79)記載のうつ病の治療方法。

(81) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

#### 【0054】

(82) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(81)記載のうつ病の治療方法。

(83) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

#### 【0055】

(84) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである上記(83)記載のうつ病の治療方法。

(85) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

#### 【0056】

(86) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシبران、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(85)記載のうつ病の治療方法。

(87) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のう



うつ病の治療方法。

**【0057】**

(88) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(87)記載のうつ病の治療方法。

(89) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(90) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリンまたはモクロベミドである上記(89)記載のうつ病の治療方法。

**【0058】**

(91) 抗うつ薬が5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストである上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(92) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(91)記載のうつ病の治療方法。

(93) (a) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有する医薬組成物。

**【0059】**

(94) モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩。

(95) モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

**【0060】**

(96) (a) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有する同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

(97) (a) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を



有する第2成分を有することを特徴とするキット。

【0061】

(98) (a) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミノオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

(99) (a) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩および(b)モノアミノオキシダーゼ阻害剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

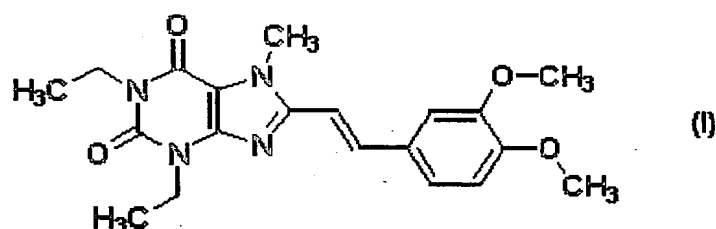
【0062】

【発明の実施の形態】

以下、式(I)

【0063】

【化15】



【0064】

で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンを化合物(I)という。

化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩等があげられ、具体的には塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等があげられる。

【0065】

化合物(I)の製造法は特に限定されないが、例えば特開平6-211856号公報、欧州特許第0590919号明細書、特開平9-040652号公報等に記載の方法またはそれに準じた方法により得られる。各製造法における目的化合物は、有機合成化学

で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

#### 【0066】

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸等を加えて塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の医薬組成物、うつ病の治療剤、キット、うつ病の治療用キットまたはうつ病の治療方法に使用することができ、本発明の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩に包含される。

#### 【0067】

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物としては、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物であればいずれでもよいが、例えば特許第2928386号公報、W001/92264、US5565460、US5587378、US5543415、EP1016407、W001/17999、W001/62233、W001/97786、W001/92264、W001/13681、W000/13682、W001/02409、W099/26627、W001/40230、W000/24742、W098/42711、W000/17201、W003/022283等に記載の化合物等があげられ、これらの化合物は上記公報等に記載の製造法により得ることができる。アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられ、これらは化合物(I)の薬理学的に許容される塩の調製法と同様にして取得できる。

#### 【0068】

抗うつ薬としては、例えば三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitor; Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor

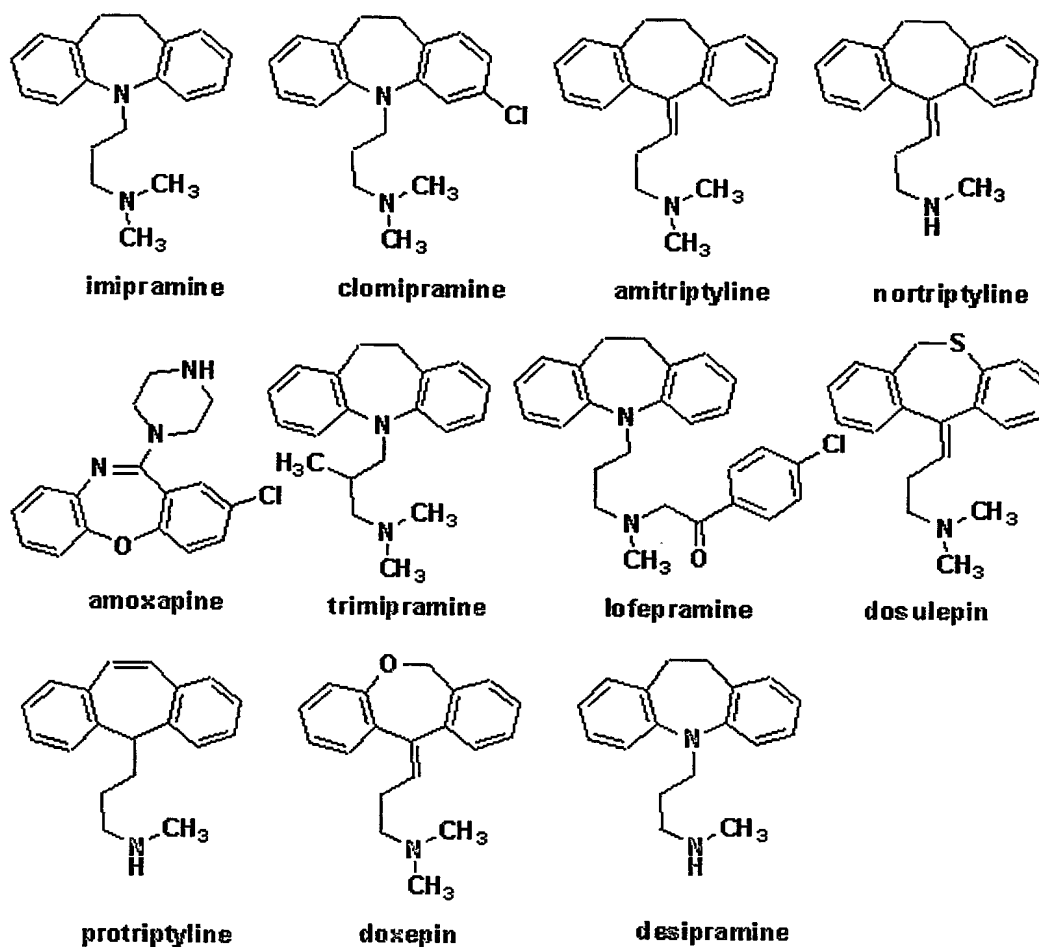
; SNRI)、ドパミン再取り込み阻害剤 (Dopamine Reuptake Inhibitor)、モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤、5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト等があげられ、禁忌がない限りこれらは単独でまたは組み合わせて、本発明の医薬組成物、うつ病の治療剤、キット、うつ病の治療用キットまたはうつ病の治療方法に用いられる。

#### 【0069】

三環系抗うつ剤としては、例えばイミプラミン (imipramine)、クロミプラミン (clomipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、アモキサピン (amoxapine)、トリミプラミン (trimipramine)、ロフェプラミン (lofepramine)、ドスレピン (dosulepin)、プロトリプチリン (protriptyline)、ドキセピン (doxepin)、デシプラミン (desipramine)、それらの薬理学的に許容される塩 (該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物 (I) の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる) 等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンが好ましい。

#### 【0070】

## 【化 16】

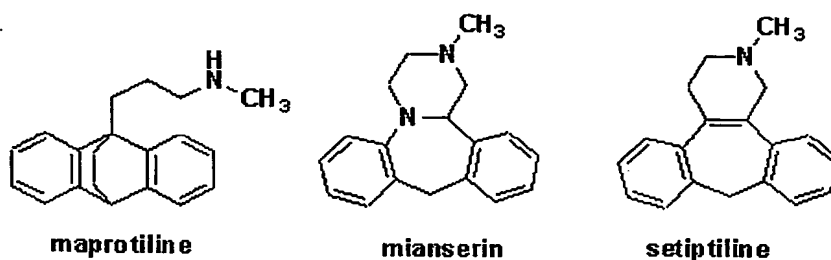


## 【0071】

四環系抗うつ剤としては、例えばマプロチリン (maprotiline)、ミアンセリン (mianserin)、セチプチリン (setiptiline)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物 (I) の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンが好ましい。

## 【0072】

## 【化 17】

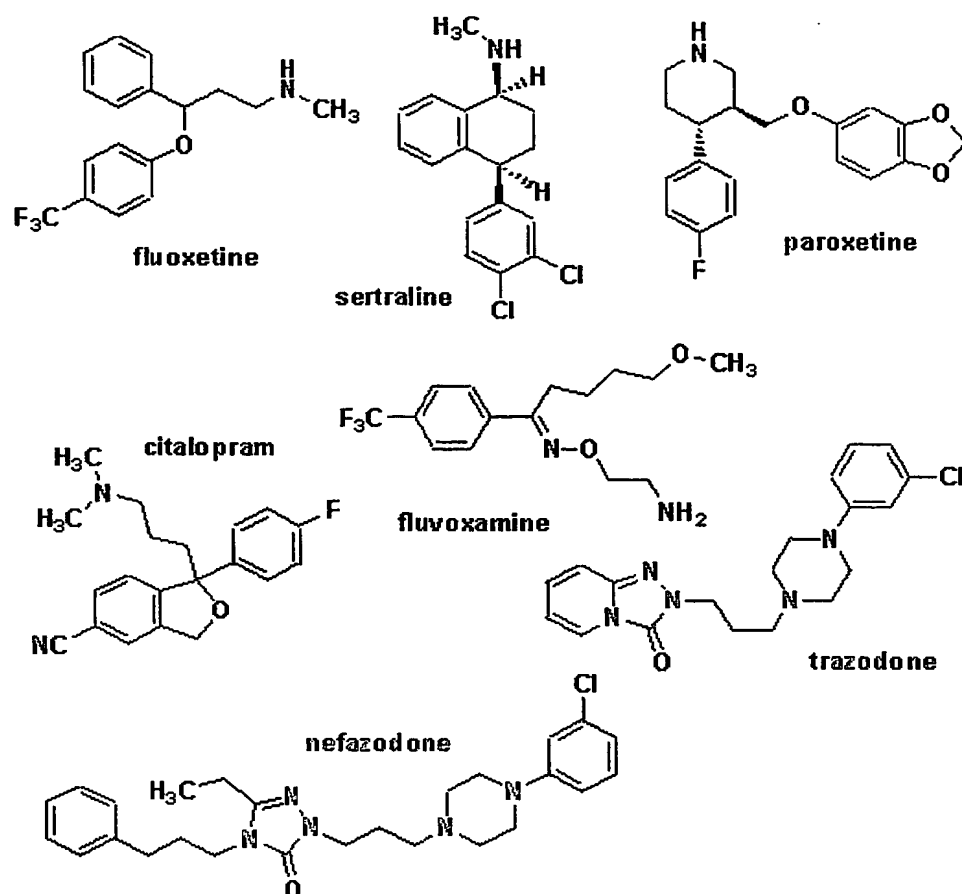


## 【0073】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤としては、選択的にセロトニンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばフルオキセチン (fluoxetine)、セルトラリン (sertraline)、パロキセチン (paroxetine)、チタロプラム (citalopram)、フルボキサミン (fluvoxamine)、トラゾドン (trazodone)、ネファゾドン (nefazodone)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンが好ましい。

## 【0074】

## 【化 18】

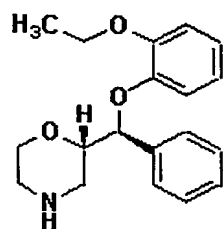


## 【0075】

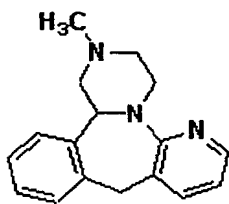
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としては、選択的にノルアドレナリンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばレボキセチン (reboxetine)、ミルタザピン (mirtazapine)、マプロチリン (maprotiline)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、アモキサピン (amoxapine)、ブプロピオン (bupropion)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物 (I) の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でもメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンが好ましい。

## 【0076】

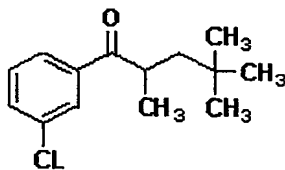
## 【化19】



reboxetine



mirtazapine



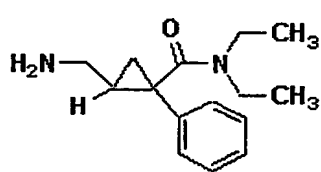
bupropion

## 【0077】

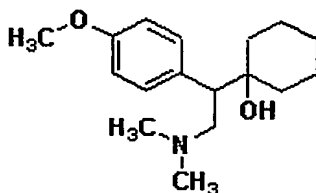
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としては、選択的にセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばミルナシプラン (milnacipran)、ベンラファキシン (venlafaxine)、デュロキセチン (duloxetine)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンが好ましい。

## 【0078】

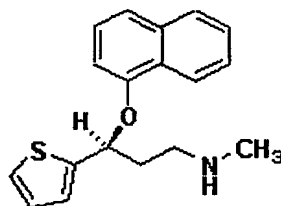
## 【化20】



milnacipran



venlafaxine



duloxetine

## 【0079】

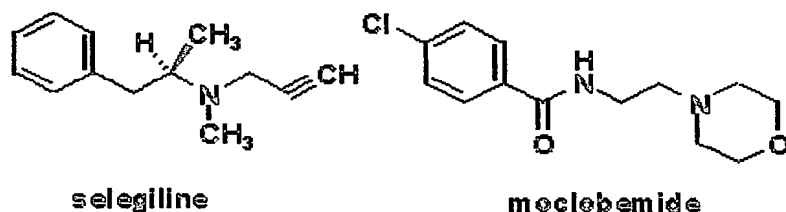
ドパミン再取り込み阻害剤としては、例えばベンラファキシン (venlafaxine)、その薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸ベンラファキシンが好ましい。

## 【0080】

MAO阻害剤としては、モノアミノオキシダーゼを阻害することにより生体アミン（アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン等）の脳内含有量を増加させるものであればいずれでもよいが、例えばセレギリン（selegiline）、モクロベミド（moclobemide）、フェネルジン（phenelzine）、イソカルボキサジド（isocarboxazid）、トラニルシプロミン（tranylcypromine）、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸セレギリンまたはモクロベミドが好ましい。

## 【0081】

## 【化21】



## 【0082】

5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストとしては、例えばミルタザピン（mirtazapine）、トラゾドン（trazodone）、ネファゾドン（nefazodone）、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも、ミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンが好ましい。

## 【0083】

本発明の医薬組成物は、例えばうつ病等の精神系障害疾患の治療および／または予防に使用することができる。

本発明の医薬組成物もしくはうつ病の治療剤で使用される化合物（I）もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬、またはうつ病の治療剤で使用される



アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤（合剤）としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤等の形態として用いることが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、これらは同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。時間を置いて別々に使用または投与する際には、組み合わせる製剤の特性（作用発現時間、作用発現ピーク等）に合わせて時間を置けばよく、その間隔、および使用または投与の順番は特に限定されないが、例えば5分間～72時間、好ましくは30分間～30時間の間隔を置いて使用または投与される。

#### 【0084】

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩と抗うつ薬は、例えば、化合物（I）またはその薬理的に許容される塩に対し抗うつ薬0.0001～1000重量%、好ましくは0.001～500重量%、より好ましくは0.005～300重量%の範囲でそれぞれ組み合わせられる。

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤は、例えば、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩に対しモノアミンオキシダーゼ阻害剤0.0001～1000重量%、好ましくは0.001～500重量%、より好ましくは0.005～300重量%、さらに好ましくは0.01～200重量%の範囲でそれぞれ組み合わせられる。

#### 【0085】

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば(a)化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と、(b)抗うつ薬を含有する第2成分とを、または(a)アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を

置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

#### 【0086】

該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤等のキットがあげられる。

#### 【0087】

また、本発明のうつ病の治療方法は、上記で記載した医薬組成物またはうつ病の治療剤で使用される化合物（I）もしくはアデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩と抗うつ薬の使用または投与方法と同様にして実施できる。つまり、化合物（I）もしくはアデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩と抗うつ薬を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせで投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせで投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

#### 【0088】


次に、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩および抗うつ薬を併用することによるうつ病の治療効果について試験例により具体的に説明する。

##### 試験例1： マウス強制水泳法

試験は、うつ病の動物モデルであるPorsoltらの方法 [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 229, 327-336 (1977)] を参考にして実施した。

#### 【0089】

ddY系雄性マウス（体重20～35 g、日本SLC）を1群10匹用いて実験を行った。直径10 cm、高さ25 cmの亚克力製透明シリンダーに、約24℃の水を入れた。



水面の高さは容器の底から約9 cmとなるようにした。

マウスを1匹ずつ水中に入れてから2分後～6分後の4分間における不動時間を測定した（有意差検定：Dunnett test）。

#### 【0090】

抗うつ薬および化合物（I）はそれぞれ0.5% MC（メチルセルロース）を含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）への懸濁液として試験に用いた。抗うつ薬の投与時間は、抗うつ薬の作用発現ピークが化合物（I）の作用発現ピークと重なるように設定した。設定した時間に従い、抗うつ薬の単独投与または抗うつ薬と化合物（I）の併用投与の試験化合物投与群には、抗うつ薬を含む懸濁液を、それぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。抗うつ薬と化合物（I）の併用投与の試験化合物投与群には、さらに、化合物（I）を含む懸濁液を試験の1時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。溶媒対照群には試験化合物を含まない溶液〔0.5% MCを含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）〕を、化合物（I）の単独投与の試験化合物群には化合物（I）を含む懸濁液を試験の1時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。

#### 【0091】

化合物（I）および抗うつ薬の併用効果は、以下の指標により評価した。

溶媒対照群での不動時間を100%として、溶媒対照群での不動時間に対する試験化合物投与群での不動時間の増減率（%）を算出し、それぞれ比較した。それぞれの投与群における不動時間と不動時間の増減率（%）を第1表に示す。

#### 【0092】

【表 1】

第 1 表

試験化合物 (投与量: mg/kg)	不動時間 (秒)	
	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率 (%)
溶媒対照群	196.5±12.0	—
化合物 (I) (0.08)	155.6±13.3*	-21
塩酸ペンラファキシ (5.00)	173.1±20.7*	-12
化合物 (I) (0.08) + 塩酸ペンラファキシ (5.00)	118.2±17.4**	-40

\*: Not Significant, \*\*: p &lt; 0.01

## 【0093】

## 試験例 2: マウス尾懸垂法

試験は、うつ病の動物モデルであるSteruらの方法 [Psychopharmacol., 85, 367-370 (1985)] を参考にして実施した。


ICR系雄性マウス (体重20~35 g、日本SLC) を1群10匹用いて実験を行った。

床面から約60 cmの高さとなるよう、アクリルまたは金属製の棒を水平に固定した。

## 【0094】

マウスの尾部先端から約2 cmのところで、マウスを棒から吊し、吊してから2分後~6分後の4分間における不動時間を測定した (有意差検定: Student's t test)。マウスの固定には、粘着テープを使用した。

抗うつ薬および化合物 (I) はそれぞれ0.5% MC (メチルセルロース) を含有する注射用蒸留水 (大塚製薬社製) への懸濁液として試験に用いた。抗うつ薬の投与時間は、それぞれの抗うつ薬の作用発現ピークが化合物 (I) の作用発現ピ



ークと重なるように設定した。それぞれの設定時間に従い、抗うつ薬の単独投与または抗うつ薬と化合物（I）の併用投与の試験化合物投与群には、抗うつ薬を含む懸濁液を、それぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。抗うつ薬と化合物（I）の併用投与の試験化合物投与群には、さらに、化合物（I）を含む懸濁液を試験の1時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。溶媒対照群には試験化合物を含まない溶液〔0.5% MCを含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）〕を、化合物（I）の単独投与の試験化合物群には化合物（I）を含む懸濁液を試験の1時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重10 gあたり0.1 mL）。

#### 【0095】

化合物（I）および抗うつ薬の併用効果は、以下の指標により評価した。

溶媒対照群での不動時間を100%として、溶媒対照群での不動時間に対する試験化合物投与群での不動時間の増減率（%）を算出し、それぞれ比較した。それぞれの投与群における不動時間と不動時間の増減率（%）を第2表および第3表に示す。

#### 【0096】

【表2】

第2表

試験化合物 (投与量: mg/kg)	不動時間 (秒)	
	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率(%)
溶媒対照群	81.3±13.1	—
化合物 (I) (0.04)	70.1±19.1 *	-14
塩酸パロキセチン水和物 (2.50)	79.6±16.6 *	-2
化合物 (I) (0.04) + 塩酸パロキセチン水和物 (2.50)	31.7± 9.6**	-61

\*: Not Significant, \*\*: p &lt; 0.01

【0097】

【表3】

第3表

試験化合物 (投与量: mg/kg)	不動時間 (秒)	
	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率(%)
溶媒対照群	102.2± 9.1	—
化合物 (I) (0.04)	87.9±14.9 *	-26
塩酸フルオキセチン (10.00)	85.7±18.9 *	-16
化合物 (I) (0.04) + 塩酸フルオキセチン (10.00)	40.5±14.3**	-60

\*: Not Significant, \*\*: p &lt; 0.01

## 【0098】

試験例1および2の結果から、化合物(I)および抗うつ薬を併用投与することにより、抗うつ薬または化合物(I)を単独で投与する場合と比較して大幅な不動時間の減少がみられた。つまり、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩および抗うつ薬を併用することにより、より効果的なうつ病の治療が可能であると考えられる。

## 【0099】

上述したように、本発明の医薬組成物は、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物は、経口的または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

## 【0100】

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

## 【0101】

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

上記の目的で、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を、それぞれ複数の製剤の組み合わ

せとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を、以下の用量で投与するのが好ましい。

#### 【0102】

経口的に例えば錠剤として投与する場合、化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤とを、通常一日当たり、それぞれ0.0001～50 mg/kgと0.001～1000 mg/kg、好ましくは0.001～30 mg/kgと0.005～100 mg/kg、より好ましくは0.005～20 mg/kgと0.01～50 mg/kg通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

#### 【0103】

非経口的に例えば注射剤として投与する場合、化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤とを、通常一日当たり、それぞれ0.0001～50 mg/kgと0.0005～500 mg/kg、好ましくは0.0005～20 mg/kgと0.005～100 mg/kg、より好ましくは0.001～15 mg/kgと0.03～30 mg/kg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

#### 【0104】

また上記の目的で、化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で1つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。



## 【0105】

以下に、本発明の態様を実施例で説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

## 【0106】

## 【実施例】

## 実施例 1：錠剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）20mgを含有する）を得る。

処方	化合物（I）	20 mg
	乳糖	143.4mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

## 【0107】

## 実施例 2：錠剤（塩酸イミプラミン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸イミプラミン50g、乳糖276.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸イミプラミン25mgを含有する）を得る。

処方	塩酸イミプラミン	25 mg
	乳糖	138.4mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg

ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
	200 mg

## 【0108】

## 実施例3：錠剤（化合物（I）と塩酸セレギリン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）20g、塩酸セレギリン5g、乳糖300.8gおよび馬鈴薯澱粉61gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）10mgと塩酸セレギリン2.5mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	10 mg
塩酸セレギリン	2.5mg
乳糖	150.4mg
馬鈴薯澱粉	30.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
	200 mg

## 【0109】

## 実施例4：錠剤（化合物（I）と塩酸ミアンセリン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）20g、塩酸ミアンセリン20g、乳糖285.8gおよび馬鈴薯澱粉61gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）10mgと塩酸ミアンセリン10mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	10 mg
-----------	-------

塩酸ミアンセリン	10 mg
乳糖	142.9mg
馬鈴薯澱粉	30.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
	200 mg

## 【0110】

## 実施例 5：錠剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）10g、乳糖143.4gおよび馬鈴薯澱粉40gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液60gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム0.6gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）5mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	5 mg
乳糖	71.7mg
馬鈴薯澱粉	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.3mg</u>
	100 mg

## 【0111】

## 実施例 6：錠剤（塩酸フルオキセチン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸フルオキセチン40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸フルオキセチン20mgを含有する）を得る。

処方 塩酸フルオキセチン	20 mg
--------------	-------

乳糖	143.4mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	200 mg

## 【0112】

実施例 7：錠剤（化合物（I）と塩酸パロキセチン水和物）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）10g、塩酸パロキセチン水和物40g、乳糖275.8gおよび馬鈴薯澱粉61gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）5mgと塩酸パロキセチン水和物20mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	5 mg
塩酸パロキセチン水和物	20 mg
乳糖	137.9mg
馬鈴薯澱粉	30.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	200 mg

## 【0113】

実施例 8：錠剤（塩酸ベンラファキシン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸ベンラファキシン100g、乳糖248.8gおよび馬鈴薯澱粉40gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液100gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸ベンラファキシン50mgを含有する）を得る。

処方	塩酸ベンラファキシン	50 mg
	乳糖	124.4mg
	馬鈴薯澱粉	20 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

## 【0114】

## 実施例 9：錠剤（化合物（I）と塩酸ミルナシプラン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）10g、塩酸ミルナシプラン30g、乳糖285.8gおよび馬鈴薯澱粉61gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）5mgと塩酸ミルナシプラン15mgを含有する）を得る。

処方	化合物（I）	5 mg
	塩酸ミルナシプラン	15 mg
	乳糖	142.9mg
	馬鈴薯澱粉	30.5mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

## 【0115】

## 実施例 10：注射剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（I）0.5gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2 $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり化

合物 (I) 1mgを含有する) を得る。

処方	化合物 (I)	1	mg
	精製大豆油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>	
		2.00mL	

### 【0116】

#### 実施例 11: 注射剤 (ブプロピオン)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。ブプロピオン5gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2 $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたりブプロピオン10mgを含有する) を得る。

処方	ブプロピオン	10	mg
	精製大豆油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>	
		2.00mL	

### 【0117】

#### 実施例 12: 注射剤 (化合物 (I) と塩酸クロミプラミン)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 (I) 1gおよび塩酸クロミプラミン12.5gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2 $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたり化合物 (I) 2mgと塩酸クロミプラミン25mgを含有

する)を得る。

処方	化合物 (I)	2	mg
	塩酸クロミプラミン	25	mg
	精製大豆油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.62	mL
		2.00	mL

### 【0118】

#### 実施例 13: 錠剤 (塩酸ネファゾドン)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸ネファゾドン100g、乳糖248.8gおよび馬鈴薯澱粉40gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液100gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機 (菊水社製RT-15型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり塩酸ネファゾドン50mgを含有する) を得る。

処方	塩酸ネファゾドン	50	mg
	乳糖	124.4	mg
	馬鈴薯澱粉	20	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

### 【0119】

#### 【発明の効果】

本発明により、(E)-8-(3,4-ジメトキシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等が提供される。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 うつ病の治療等に有用なアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤と抗うつ薬とを含有する医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬（例えば三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト等）とを含有する医薬組成物等を提供する。

【選択図】 なし



特願 2003-201549

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日	1990年 8月 6日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区大手町1丁目6番1号
氏 名	協和醗酵工業株式会社